

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Erlangen

Direktor: Prof. Dr. N. Henning

Untersuchungen über Bedeutung und Grenzen der quantitativen Fermentdiagnostik im Serum bei inneren Krankheiten

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Friedrich-Alexander-Universität

zu

Erlangen-Nürnberg

Vorgelegt von

Heribert Leipold

aus Passau



Dekan: Prof. Dr. G. Hegemann

Referent: Prof. Dr. N. Henning

Tag der mündlichen Prüfung: 7. Februar 1962

DEUTSCHE MEDIZINISCHE WOCHENSCHRIFT

SCHRIFTFÜHRUNG:

F. GROSSE-BROCKHOFF-DUSSELDORF · H. KRAUSS-FREIBURG/BR. · W. v. BRUNN-STUTTGART · D. STAMM-STUTTGART · H. KOBCKE-MÜNCHEN · F. LANGE †
GEORG THIEME VERLAG STUTTGART, HERDWEG 63

86. Jahrgang

Stuttgart, 14. Juli 1961

Nr. 28, Seite 1341—1349

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Erlangen
(Direktor: Prof. Dr. N. Henning)

Bedeutung und Grenzen der quantitativen Fermentdiagnostik im Serum¹

Von Heribert Leipold, Heinz Wüst und Harald Schön

Die Bestimmung von Fermenten im Serum zu diagnostischen Zwecken ist schon lange bekannt. In der Pankreasdiagnostik stellt die Bestimmung der Diastase in Serum und Urin ein wichtiges diagnostisches Hilfsmittel dar. Die saure Phosphatase hat beim Prostatakarzinom, die alkalische Phosphatase bei Knochenerkrankungen, Morbus Paget, Malignommetastasen, sowie in der Leberdiagnostik einen festen Platz (1, 7, 43). Neue Impulse hat die Serumenzymdiagnostik durch die klinische Anwendung von Fermenten des glykolytischen Stoffwechsels (Aldolase, Lactatdehydrogenase) (11, 12, 26) sowie insbesondere der Transaminasen im Serum erfahren (24, 29). Leber- und Herzerkrankungen sind mit Hilfe dieser Fermente in die Serumenzymdiagnostik einbezogen worden. Ihre Brauchbarkeit und Überlegenheit ist in einer großen Zahl von Arbeiten inzwischen bestätigt und aufgezeigt worden (2—5, 8—10, 13—16, 18—20, 25—35, 37, 40, 41, 44—50, 53, 59, 61—65, 68, 69). Nach unseren derzeitigen Vorstellungen liegt dem Aktivitätsanstieg der Fermente im Serum die Freisetzung der Enzyme aus den Organzellen zugrunde (43). Allerdings darf eine Stei-

¹ Herrn Professor Dr. N. Henning zum 65. Geburtstag.

gerung der Fermentaktivität nicht ohne weiteres einer vermehrten Enzymmenge gleichgesetzt werden. Wie die Untersuchungen der letzten Jahre gezeigt haben, läßt sich der Austritt bestimmter Fermente aus Körperzellen nicht in jedem Fall auf Zellnekrosen zurückführen, vielmehr können auch anoxämische Zustände dazu führen (43). Bei Erkrankungen eines Organes sind die Aktivitätsänderungen der Fermente im Serum von dem Fermentmuster des Organs (51, 52) abhängig. Je höher die Fermentaktivität in einem Organ, und je ausgedehnter der zugrundeliegende pathologische Prozeß ist, um so stärkere Veränderungen sind im Serum zu erwarten. Darüber hinaus wird der Serumferment Spiegel wesentlich durch die Eliminations- und Inaktivierungsgeschwindigkeit des betreffenden Serumfermentes beeinflusst (6). Es ist für die Beurteilung von Fermentaktivitäten im Serum wichtig, daß man sich die relativ schnelle, nach Stunden bemessene Elimination eingeströmten Serumfermenteiweißes vergegenwärtigt. Der Serumferment Spiegel stellt eine in steter Fluktuation begriffene, jeweils von Einstrom-, Eliminations- und Inaktivierungsgeschwindigkeit regulierte Größe dar. Die ubiquitäre Verbreitung der meisten bisher untersuchten Fermente läßt schon an sich einen spezifischen, das heißt, auf ein bestimmtes Organ hinweisenden Serumfermentanstieg unwahrscheinlich erscheinen. Entsprechend haben die klinischen Untersuchungen Anstiege der Serumfermentaktivität bei verschiedenen Organerkrankungen ergeben. Diese Tatsache scheint, wenn man nur Laboratoriumsbefunde betrachtet, die diagnostische Aussagemöglichkeit bei dem einzelnen Krankheitsbild erheblich einzuschränken. Die unterschiedlich hohe Aktivität verschiedener Fermente in den einzelnen Organen läßt vermuten, daß bei Untersuchung mehrerer Fermente auch unterschiedlich hohe Aktivitätsanstiege auftreten, was in der klinischen Diagnostik zum Aufstellen sogenannter Konstellationstypen (5) und des Transaminasequotienten (39, 42, 48) geführt hat. Darüberhinaus ist von verschiedenen Seiten die Suche nach sogenannten „organspezifischen“ Fermenten weitergeführt worden. (21, 22, 23, 36, 55, 57, 66.) Um Anhaltspunkte für die diagnostische Aussagekraft eines Einzelbefundes zu erhalten, ist unser gesamtes bisher gewonnenes Untersuchungsmaterial einer kritischen Sichtung nach folgenden Gesichtspunkten unterzogen worden:

1. Die Höhe der Serumfermentaktivität in Relation zu den verschiedenen Krankheitsbildern.
2. Die Relation der einzelnen untersuchten Fermente (LDH, GPT, GOT, SDH, Glucuronidase)² zueinander.
3. Verlaufsanalysen bei verschiedenen Einzelerkrankungen.

Methodik

Die Serumfermentbestimmungen wurden im optischen Test nach Warburg für die Fermente LDH, GPT, GOT (38, 57) und SDH (21, 55) ausgeführt. Die Glucuronidase wurde kolorimetrisch mittels einer von uns nach Fishman (17) modifizierten Methode bestimmt (58). Für die Fermente LDH, GOT und GPT entsprechen die Aktivitätsangaben den internationalen Einheiten (IE). 1 IE ist gleich 1 μmol Substratumsatz/Minute/1000 ml Serum. Die Einheit der SDH ist als Extinktionsänderung/Minute/1000 ml Serum definiert. Als Einheit der Glucuronidase wählten wir: 1 IE = μmol Substratumsatz/Stunde 1000 ml Serum. Einzelheiten sind den jeweiligen Originalarbeiten zu entnehmen. Die Nüchternseren wurden am gleichen Tage aufgenommen, nur in Ausnahmefällen erst 24 Stunden nach der Blutentnahme (Aufbewahrung im Eisschrank bei 4 ° C).

Ergebnisse

Normalwerte

Auch unter nicht pathologischen Bedingungen werden im Serum für viele Enzyme meßbare Aktivitäten gefunden. Um pathologische Fermentaktivitätsanstiege abgrenzen zu können, ist es erforderlich, an einer genügend großen Zahl von Fällen die physiologische Streubreite zahlenmäßig zu erfassen (sogenannte Normalwerte).

Zur Festlegung dieser Werte wurden jeweils klinisch gesunde Personen (Blutspender und Klinikpersonal) untersucht. Die Ergebnisse sind aus der Tabelle 1 zu ersehen.

Lebererkrankungen

Bei den Lebererkrankungen haben Serumfermentbestimmungen breite Anwendung gefunden (19, 31). Die Größe des Organs und der hohe Fermentgehalt machen es verständlich, daß bei akuten Leberparenchymschäden sehr hohe Serumenzymaktivitäten gemessen werden. Lediglich das Ausmaß

² In der vorliegenden Arbeit werden folgende Abkürzungen gebraucht: LDH = Lactatdehydrogenase, GOT = Glutamin-Oxalat-Transaminase, SDH = Sorbitdehydrogenase.

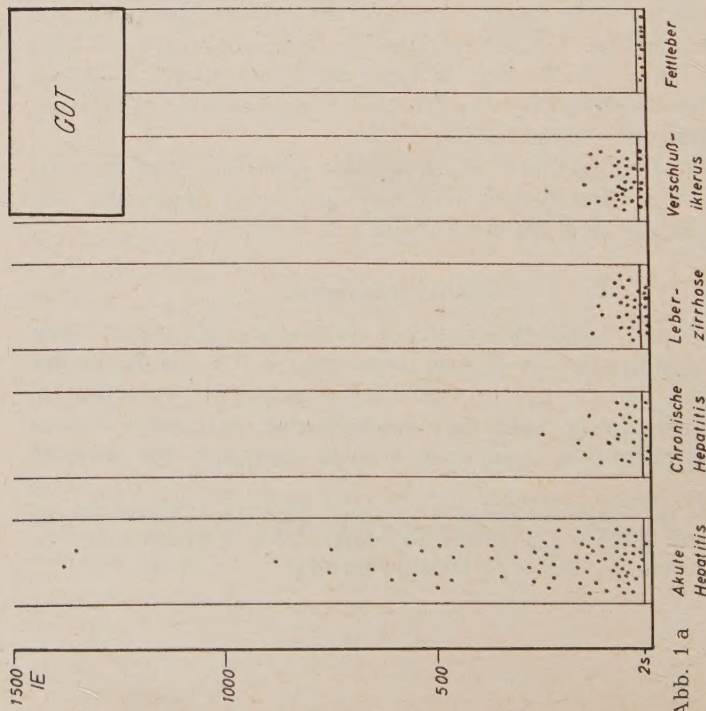


Abb. 1 a

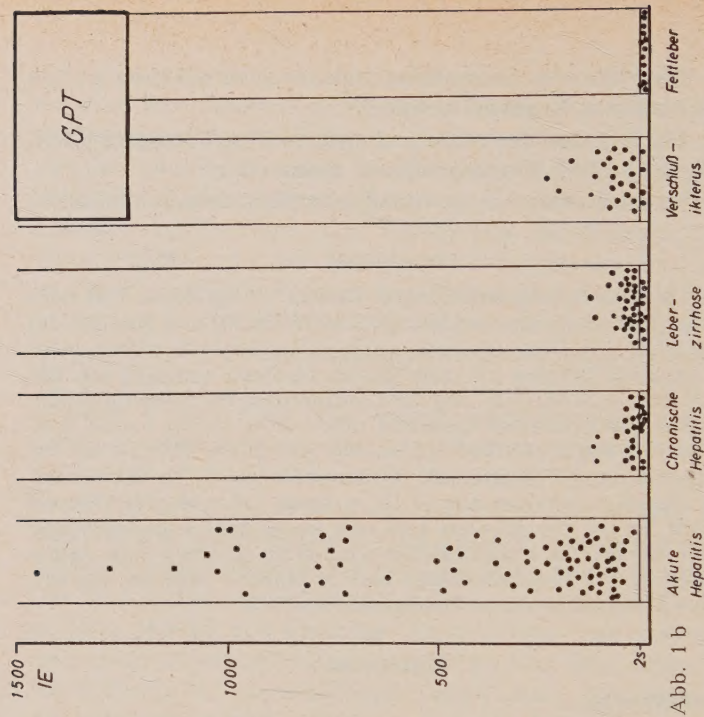
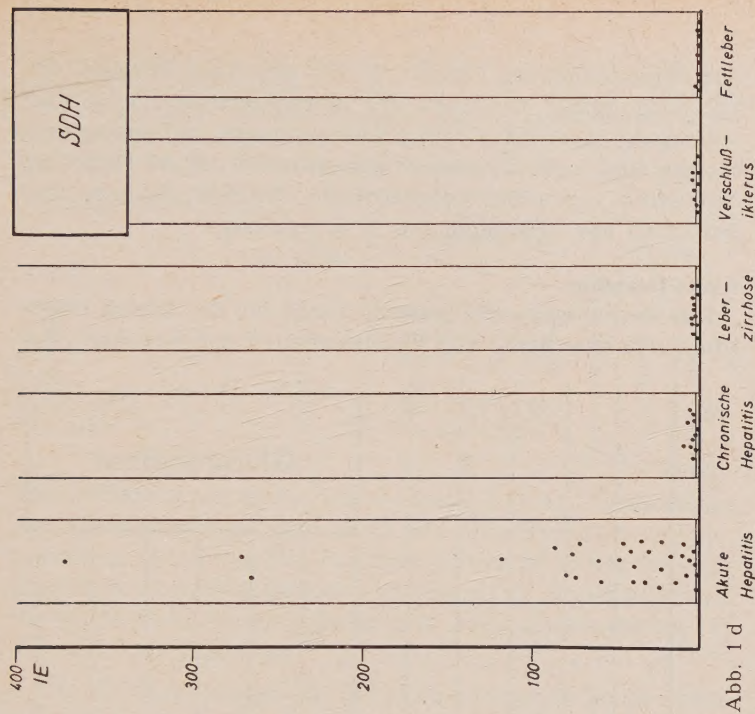
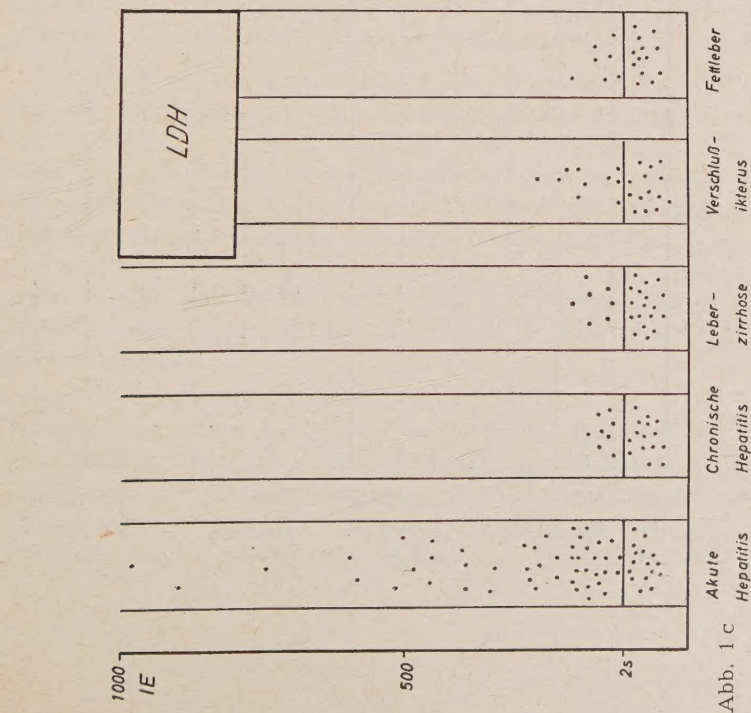


Abb. 1 b

Abb. 1 a—e. Serumaktivitäten der Fermente GOT, GPT, LDH, SDH und Glucuronidase bei den verschiedenen Lebererkrankungen. Die Anzahl der Punkte entspricht der Zahl der untersuchten Patienten. Die Maßstabänderungen müssen beachtet werden.



des Fermentanstiegs variiert für die einzelnen Enzyme, wobei nicht immer die Höhe der Organfermentaktivität ausschlaggebend ist (GOT, SDH). Die untersuchten Fermentaktivitäten sind, nach Diagnosen aufgegliedert (akute Hepatitis, chronische Hepatitis, Leberzirrhose, Verschußikterus und Fettleber) aus Abbildung 1 a—e zu ersehen.

Akute Hepatitis

Das Verhalten der Serumfermente ist bei der akuten Hepatitis durch eine Reihe von Besonderheiten ausgezeichnet. Bei

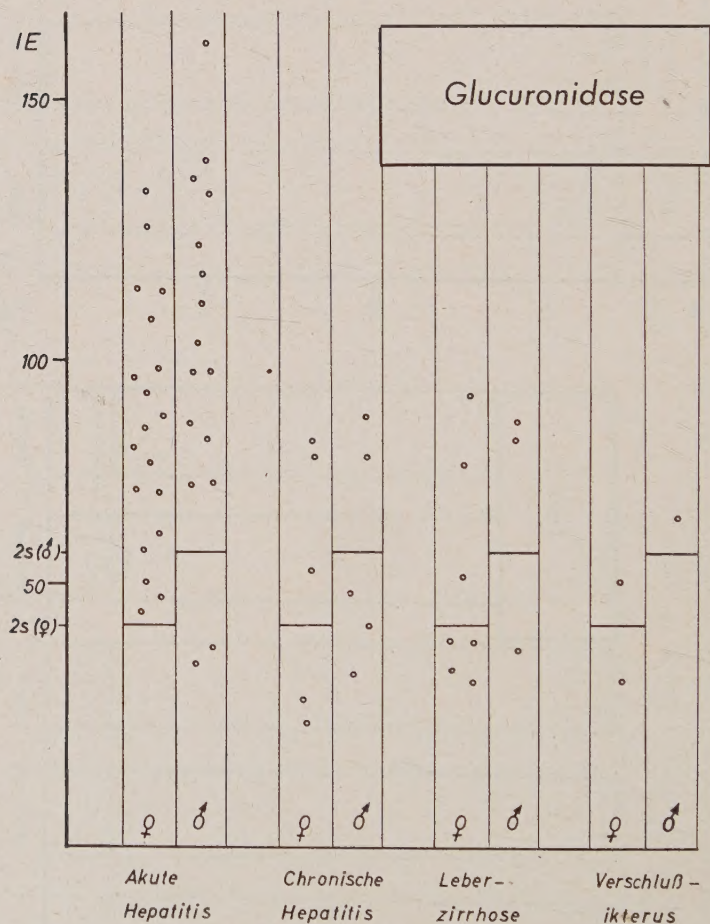


Abb. 1 e

Tab. 1. Arithmetische Mittelwerte und Standardabweichungen (Sigma) der Serumaktivitäten von LDH, GOT, GPT, SDH und Glucuronidase bei klinisch gesunden Personen. Das Serum entstammte Blutspendern und Klinikpersonal. In Klammern sind die Mittelwerte für LDH, GOT und GPT in Wroblewski-Einheiten, für die Glucuronidase in Fishman-Einheiten angegeben.

	Zahl der Fälle	Arithmetischer Mittelwert	Sigma
LDH	132	80,7 IE (166,3 WE)	$\pm 14,2$
GOT	126	14,2 IE (29,3 WE)	$\pm 4,2$
GPT	131	13,9 IE (28,6 WE)	$\pm 4,0$
SDH	32	0,8 IE	$\pm 1,0$
Glucuronidase ♀	25	27,9 IE (887,2 FE)	$\pm 7,1$
Glucuronidase ♂	26	37,6 IE (1195,6 FE)	$\pm 9,2$

dieser Erkrankung finden wir die höchsten Aktivitätsanstiege der Transaminasen. LDH, SDH und Glucuronidase steigen, gemessen sowohl an der mittleren Normalaktivität als auch absolut in wesentlich geringerem Ausmaß an. Die Abbildung 2 veranschaulicht die unterschiedliche Aktivitätssteigerung für die einzelnen Fermente.

Die GPT kann danach bei der akuten Hepatitis als das empfindlichste Ferment angesehen werden. Diese Ergebnisse stehen in Einklang mit den Befunden, die anlässlich einer Hepatitisepidemie (54, 56) erhoben worden sind.

Der hohe Anstieg der GPT bei der Hepatitis ermöglicht die differentialdiagnostische Abgrenzung gegenüber anderen Erkrankungen, vorausgesetzt, daß ein Wert von 350 IE überschritten ist. Weder die chronische Hepatitis noch akute Schübe bei einer Leberzirrhose haben, nach den erhobenen Befunden, Enzymanstiege über 300 IE erkennen lassen. Auch der Verschlußikterus zeigte nur GPT-Aktivitäten innerhalb dieses Bereichs. Eine GPT-Aktivität über 350 IE ist demnach beweisend für eine akute Hepatitis. Abbildung 3 veranschaulicht diese Ergebnisse.

Auf die differentialdiagnostische Bedeutung des Transaminasenquotienten $GPT/GOT > 1$ für die Abgrenzung der akuten Hepatitis ist von De Ritis (39, 42) hingewiesen worden. Auch unsere Ergebnisse lassen den Anstieg des Quotienten über 1, entsprechend der höheren Empfindlichkeit der GPT, erkennen. Der diagnostische Wert ist jedoch im Einzelfall ein-

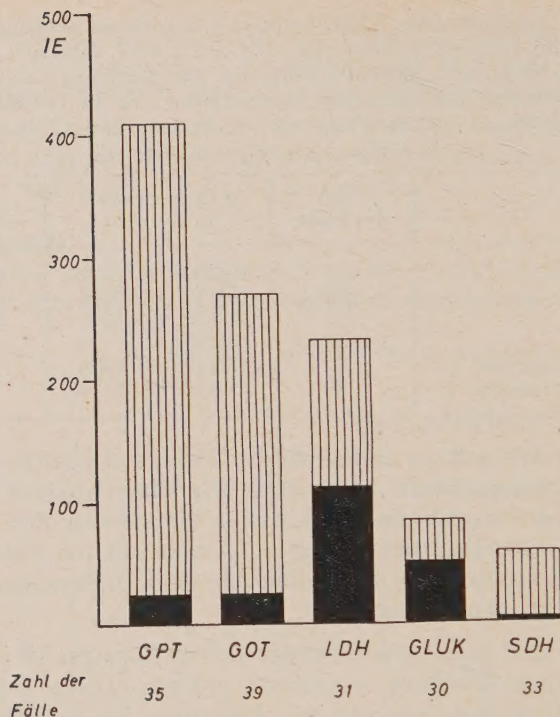


Abb. 2. Mittelwerte der Fermente GPT, GOT, LDH, Glucuronidase und SDH bei der akuten Hepatitis. (Schwarze Säulen sind der Normalbereich.)

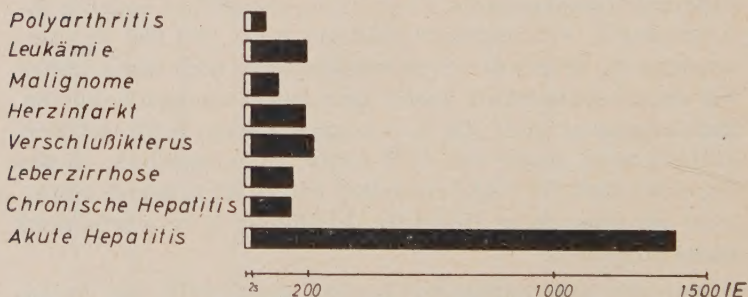


Abb. 3. Serumaktivität der GPT bei den verschiedenen Erkrankungen.

geschränkt, da auch bei klinisch gesunden Personen in etwa der Hälfte der Fälle ein Quotient über 1 gefunden wurde. Andererseits kann bei schwerer Hepatitis eine die GPT-Akti-

vität deutlich übersteigende GOT-Aktivität vorliegen. Das gleiche gilt für die Abgrenzung der rezidivierenden Hepatitis und den akuten Schüben der Leberzirrhose, bei denen eine Umkehr des Quotienten im Sinne eines stärkeren Anstiegs der GOT vorliegen soll. Auch dieses Kriterium ist für die Beurteilung des Einzelfalles nicht verlässlich, wenn auch der

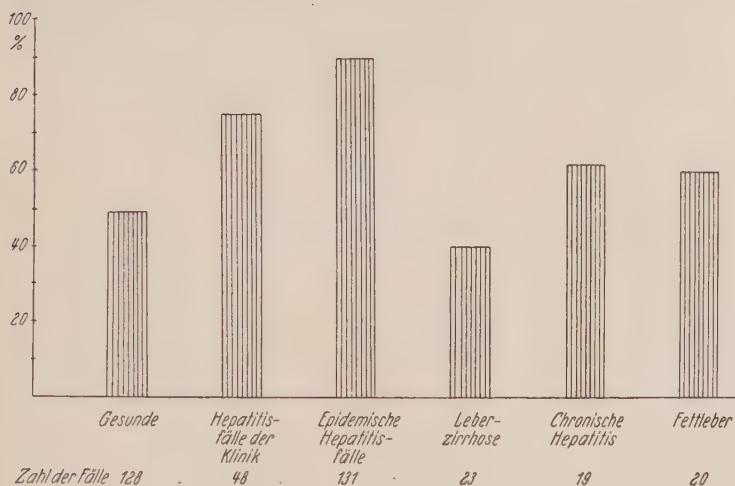


Abb. 4. Anteil der GPT/GOT-Quotienten über 1, ausgedrückt in Prozent.

Anteil an GPT/GOT-Quotienten unter 1 gegenüber den Normalwerten und den Fällen akuter Hepatitis geringer ist. Abbildung 4 zeigt den Anteil der GPT/GOT-Quotienten über 1, ausgedrückt in Prozenten der Gesamtzahl bei klinisch gesunden Personen und Patienten mit verschiedenen Lebererkrankungen.

Im zeitlichen Verlauf der Hepatitis ergeben sich recht charakteristische Serumenzymaktivitätskurven. Abbildung 5 zeigt die Mittelwerte und Streuung von 35 Fällen.

Mit Einsetzen der Prodromi, wie Anorexie, Fieber, Gliederschmerzen usw. kommt es zu einem steilen Anstieg der Fermentaktivität. Es folgt ein ähnlich steiler Abfall innerhalb der ersten 14 Tage und ein langsames Absinken des Serumenzymspiegels gegen den Normalbereich. Die Normalisierung der Fermentaktivität wurde frühestens nach drei Wochen

beobachtet. Die Serumenzymaktivität der übrigen Hepatitis-Kranken normalisierte sich nach 4, spätestens 8 Wochen.

Nach unseren bisherigen Erfahrungen muß angenommen werden, daß eine länger als neun Wochen andauernde Erhöhung der Fermentaktivität den Verdacht auf einen Übergang in das chronische Stadium rechtfertigt, ebenso der Wiederanstieg bereits normalisierter Fermentaktivitäten innerhalb des Neun-Wochenbereichs. Kurzfristige Anstiege bei noch nicht normalisierter Fermentaktivität in den ersten fünf

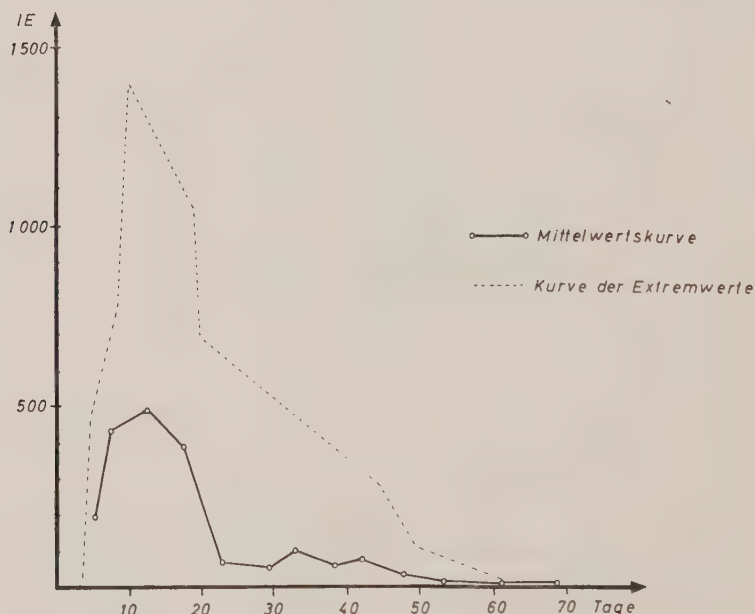


Abb. 5. Mittelwerte und die Kurve der oberen Extremwerte im Verlauf der GPT-Aktivitäten bei der akuten Hepatitis. Die Mittelwertskurve wurde aus 119 Bestimmungen an 35 Patienten errechnet. Als Krankheitsbeginn sahen wir das Einsetzen der typischen Prodromalerscheinungen (Gelenkschmerzen usw.) an.

Wochen haben wir dagegen häufiger beobachtet, ohne daß ein prolongierter Verlauf die Folge gewesen wäre. Am Beispiel einer durch mehrfache Leberpunktion gesicherten Hepatitis konnte die gesteigerte Enzymaktivität vor Auftreten eines Ikterus nachgewiesen werden (Abb. 6).

Bei einer 65 Jahre alten Patientin bestanden als Prodromi über 3 Wochen lang Gelenkbeschwerden, es fanden sich pathologische Labilitätsreaktionen und eine auf 196 IE erhöhte GPT-Aktivität im Serum. Die Leberpunktion ergab das Bild einer subakuten Hepatitis. Erst 14 Tage später entwickelte sich ein zunehmender Ikterus und ein Anstieg des Serumbilirubins. Unter Dexamethasonbehandlung normalisierte sich die Fermentaktivität innerhalb von vier Wochen und im Leber-

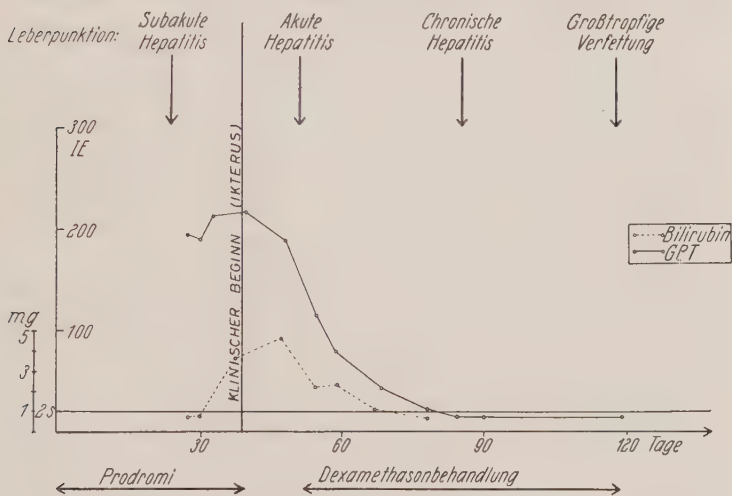


Abb. 6. Zeitlicher Verlauf der GPT-Aktivität und des Serumbilirubins bei einer Patientin mit subakuter Hepatitis.

punktat fand sich das Bild einer „chronischen Hepatitis“, zuletzt einer großtropfigen Verfettung. Beachtenswert ist bei dem Verlauf, daß zur Zeit einer bereits normalisierten Fermentaktivität im Serum histologisch noch das Bild einer chronischen Hepatitis bestand. Bei relativ guten Allgemeinbefunden waren erst vier Wochen später Zeichen einer „chronischen Hepatitis“ histologisch nicht mehr nachweisbar.

Chronische Hepatitis

Das serumenzymatische Bild einer chronischen Hepatitis ist in seinem Verlauf weniger charakteristisch. Aus der Gegenüberstellung der absoluten Serumfermentaktivitäten (Abbildung 1 a—e) ist zu ersehen, daß die bei der akuten Hepatitis

gemessenen Werte nicht erreicht werden. Die maximale Fermentaktivität für die GPT lag bei 150 IE. Das Vorkommen von normalen Fermentaktivitäten bei Patienten mit histologisch gesicherter Hepatitis ist, wie im Vorstehenden bereits erwähnt, grundsätzlich möglich. Andererseits zeigen jedoch die gering oder nur mäßig erhöhten Fermentaktivitäten einen chronischen Leberschaden an und sind insbesondere bei Verlaufsanalysen zur Beurteilung der Akuität einer chronischen Hepatitis eine wertvolle diagnostische Hilfe. Als Zeichen einer chronischen Hepatitis können angesehen werden:

1. Der Wiederanstieg der Fermentaktivität bei akuter Hepatitis nach Erreichen der Normalwerte,
2. das Vorliegen erhöhter Fermentaktivitäten neun Wochen nach Beginn einer akuten Hepatitis,
3. die Umkehrung des GPT/GOT-Quotienten (jedoch unsicher).

Leberzirrhose

Der Übergang einer chronischen Hepatitis in eine Zirrhose läßt sich serumenzymatisch nicht erfassen. Wir haben, abgesehen von einer im Mittel geringeren Enzymaktivität, grundsätzlich keinen Unterschied gegenüber der chronischen Hepatitis feststellen können. Bei histologisch gesicherten Fällen allerdings haben wir im Stadium des akuten Schubs keine GPT-Aktivität über 200 IE nachweisen können. Mit dem Vorbehalt der noch kleinen Patientenzahl kann angenommen werden, daß eine GPT-Aktivität über 200 IE eine Zirrhose der Leber nahezu ausschließt.

Fettleber

Im Gegensatz zur Zirrhose, die während des akuten Schubes eine vermehrte Enzymaktivität erkennen läßt, verläuft die Fettleber serumenzymatisch stumm, es kommt zu keinem vermehrten Austritt von Fermenten in die Blutbahn. Bei 18 Patienten mit histologisch gesicherter klein- oder großtropfiger Verfettung ohne Entzündungszeichen konnten wir keine oder nur unwesentliche Erhöhungen der Serumaktivität von GPT, GOT, LDH und SDH beobachten.

Differentialdiagnose verschiedener Ikterusformen

Auch unter Verwendung der modernen Laboratoriumsdiagnostik ist in vielen Fällen die Differentialdiagnose eines

Ikterus schwierig. Es erhebt sich die Frage, inwieweit die Serumfermente in die differentialdiagnostischen Erwägungen mit einbezogen werden können. Die Erhöhung der alkalischen Phosphatase ist ein häufig für den Verschlußikterus herangezogenes Kriterium (43, 60), dem ein absolut sicherer diagnostischer Wert jedoch auch nicht zuerkannt werden kann. Aktivitätserhöhungen der Transaminasen sowie der LDH und SDH sind hierbei auch nur bedingt einzusetzen.

Aus dem Vorhergegangenen ergibt sich, daß bei GPT-Aktivitäten über 350 IE eine akute Hepatitis angenommen werden muß. Stauungsikterusfälle hatten GPT-Aktivitäten von maximal 250 IE. Für einen Tumorverschluß läßt sich in entsprechenden Fällen eine hohe LDH-Aktivität verwerten. Höhere Aussagekraft bei der Beurteilung eines unklaren Ikterus kommt der gleichzeitigen Bestimmung von GPT und alkalischer Phosphatase zu. Tabelle 2 zeigt, daß ein signifikanter Unterschied im GPT/Alkalische Phosphatase-Verhalten zwischen akuter Hepatitis und Verschlußikterus besteht.

Tab. 2. GPT/Alkalische Phosphatase-Quotienten bei akuter Hepatitis und Verschlußikterus.

	Verschluß- ikterus	Akute Hepatitis
Zahl der Fälle	15	15
Bereich der errechneten GPT/ Alkalische Phosphatase-Quotienten	0,2—7,9	1,1—107,0
GPT/Alkalische Phosphatase-Werte mit differentialdiagnostischer Aussagekraft	< 1	> 8
GPT/Alkalische Phosphatase-Werte ohne differentialdiagnostische Aussagekraft	1—8,0	1,0—8,0

Es muß jedoch berücksichtigt werden, daß eine Aussage nur bei positivem Befund gemacht werden kann, während die dazwischenliegenden Werte (1,0—8,0) eine differentialdiagnostische Zuordnung nicht ermöglichen.

Herzinfarkt

Das Herzmuskelgewebe ist relativ reich an den Fermenten GOT und LDH (1). Da es beim Herzinfarkt zu einer Nekrose

dieses Gewebes kommt, werden diese Fermente im Serum vermehrt gefunden.

Bei den untersuchten Patienten war die Diagnose Herzinfarkt klinisch und elektrokardiographisch gesichert. Es ergab sich folgendes serumenzymatisches Bild:

Die Serumaktivität der LDH war in jedem Fall pathologisch; ihr Schwankungsbereich lag zwischen 115 und 1085 IE. Eine sehr unterschiedliche Erhöhung war für die Transaminasen festzustellen: die Aktivität der GOT war immer höher als die der GPT. Während die GPT-Aktivität oft nicht erhöht war und, in Einzelfällen, nur bis 205 IE anstieg, zeigte die GOT einen Anstieg bis 662 IE. Wie aus Abbildung 7 hervorgeht, liegt auch der arithmetische Mittelwert der GOT-Aktivität wesentlich höher als der entsprechende Wert der GPT.

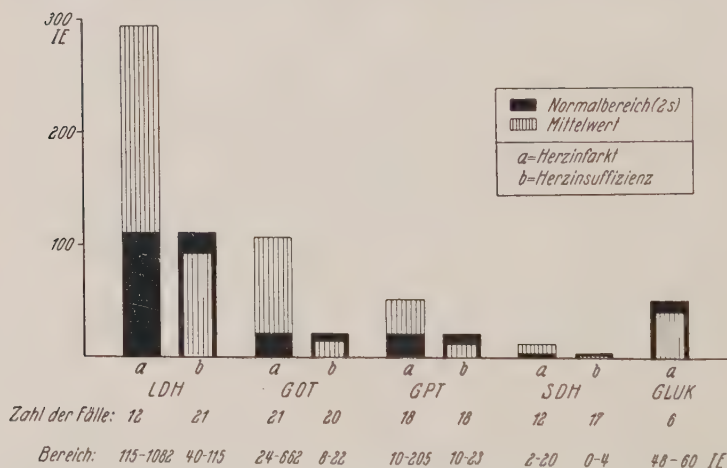


Abb. 7. Arithmetische Mittelwerte der einzelnen Fermente beim Herzinfarkt und bei Herzinsuffizienz. Bei Herzinsuffizienz liegen die mittleren Meßwerte im Normalbereich.

In einem von 21 untersuchten Fällen war zwar ein GOT-Aktivitätsanstieg gegenüber dem Normalwert unverkennbar, blieb aber mit 18 IE unter der 2-Sigma-Grenze. Bei der SDH und der Glucuronidase waren meist keine oder nur geringe Aktivitätsanstiege festzustellen. Aus den Verlaufsanalysen geht hervor, daß der Anstieg der GOT und LDH sehr rasch in den ersten 4 Tagen nach dem klinischen Beginn des Infark-

tes erfolgt. Abbildung 8 zeigt die mittleren Aktivitäten der Fermente GOT und LDH an den einzelnen Tagen.

Die Kurven sind errechnet aus 38 Bestimmungen an 11 Patienten. Jeder Patient wurde mindestens an 3 verschiedenen Tagen untersucht. Aus dieser Abbildung ist auch ersichtlich,

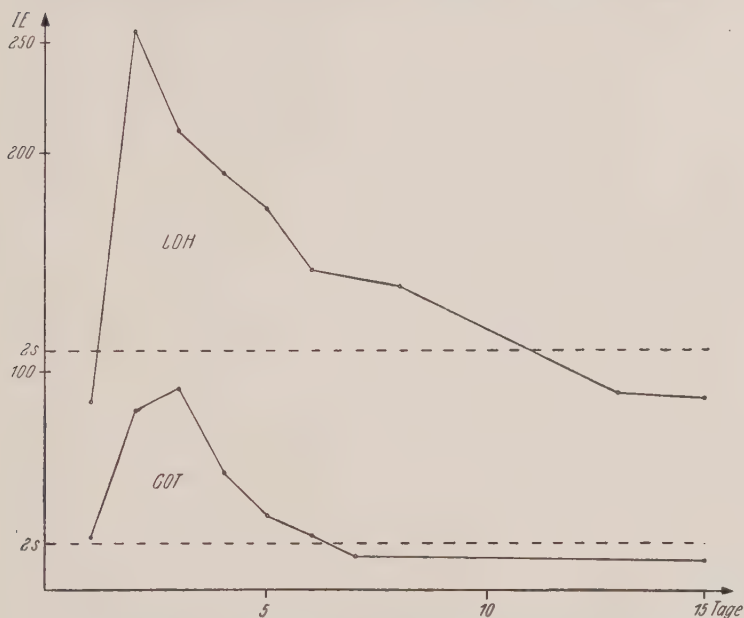


Abb. 8. Mittelwertskurven von LDH- und GOT-Aktivität beim Herzinfarkt, errechnet aus 38 Bestimmungen an 11 Patienten.

daß die Aktivität der GOT schneller absinkt als die der LDH. Bereits nach 8 Tagen ist keine Erhöhung der GOT mehr festzustellen. Die LDH ist zu diesem Zeitpunkt noch deutlich erhöht und erreicht erst nach ungefähr 11 Tagen den Normalbereich.

Aus diesen Untersuchungen resultiert, daß Fermentuntersuchungen bei dem Verdacht auf einen Herzinfarkt zwar die klinische Untersuchung und das EKG nicht zu ersetzen vermögen, jedoch zur Sicherung der Diagnose von Bedeutung sein können. Bei sonstigen Herzerkrankungen, wie Herzinsuffizienz, Angina pectoris, Perikarditis usw. ist von uns keine Erhöhung des Serumfermentspiegels festgestellt worden. Hohe LDH und hohe GOT bei niedriger GPT, SDH und Glucuronidase

sind die serumenzymatischen Merkmale des Herzinfarktes. Für die in Einzelfällen beobachtete Aktivitätszunahme der GPT kann möglicherweise ein sekundärer, hypoxämischer Leberschaden verantwortlich gemacht werden.

Ein dem Herzinfarkt ähnliches Verhalten der Serumfermente läßt sich bei Erkrankungen der Skelettmuskulatur, insbesondere der Dermatomyositis nachweisen. Auch hierbei kommt es zu einem steilen Aktivitätsanstieg der LDH und einer die GPT- übersteigenden GOT-Aktivität. Diesem Verhalten ist in der Bezeichnung „Muskeltyp“ der Fermentaktivitäten Rechnung getragen worden (67, 5).

Malignome

Außer bei Erkrankungen der Leber und beim Herzinfarkt konnten wir auch bei Malignomen zum Teil recht deutliche Fermentaktivitätssteigerungen beobachten. Besonders in den Stadien der Generalisation ist eine Erhöhung des Serumfermentspiegels zu erwarten.

Wir untersuchten 47 Patienten mit malignen Geschwülsten, bei denen Metastasen nicht nachweisbar waren. Wie Abbildung 9 zeigt, war nur die Aktivität der LDH, in wenigen Fällen erhöht; die Aktivitäten der GOT, GPT und SDH stiegen nicht wesentlich an. Bei den 22 Fällen mit ausgedehnter Metastasierung, darunter 7 Fälle mit histologisch oder pathologisch-anatomisch gesicherten Lebermetastasen, wurde für die LDH eine maximale Aktivität von 1840 IE gemessen. Die Transaminasen schwankten zwischen 20 und 100 IE. Bemerkenswert ist, daß die sogenannten „lebertypischen“ Fermente GPT und SDH auch bei Lebermetastasen nur relativ gering anstiegen.

Eine Frühdiagnose mit Hilfe der hier untersuchten Fermente ist demnach unmöglich. Niedrige Aktivitäten der Transaminasen schließen Lebermetastasen nicht aus. Hohe Aktivitäten der LDH (Werte über 1000 IE kommen nur bei Malignomen vor) und niedere der Transaminasen sind charakteristisch für das serumenzymatische Bild maligner Tumoren.

Leukämie

Die Serumfermentaktivitäten bei den Leukämien verhalten sich, wie Abbildung 10 zeigt, im wesentlichen wie bei den malignen Tumoren.

Einen Unterschied zwischen chronischer und akuter Myelose und chronischer lymphatischer Leukämie im serumenzymati-

ischen Verhalten konnten wir nicht feststellen. Allerdings ist die Zahl der untersuchten Fälle relativ gering.

Sonstige innere Erkrankungen

Geringfügige Aktivitätserhöhungen der LDH, GOT, GPT und SDH konnten bei den verschiedensten Erkrankungen beobachtet werden (Tabelle 3).

Aktivitätserhöhungen innerhalb dieses Bereiches haben für die Diagnostik wenig Bedeutung. Die fraglichen Bereiche sind aus Tabelle 3 sowie Abbildung 12 zu ersehen.

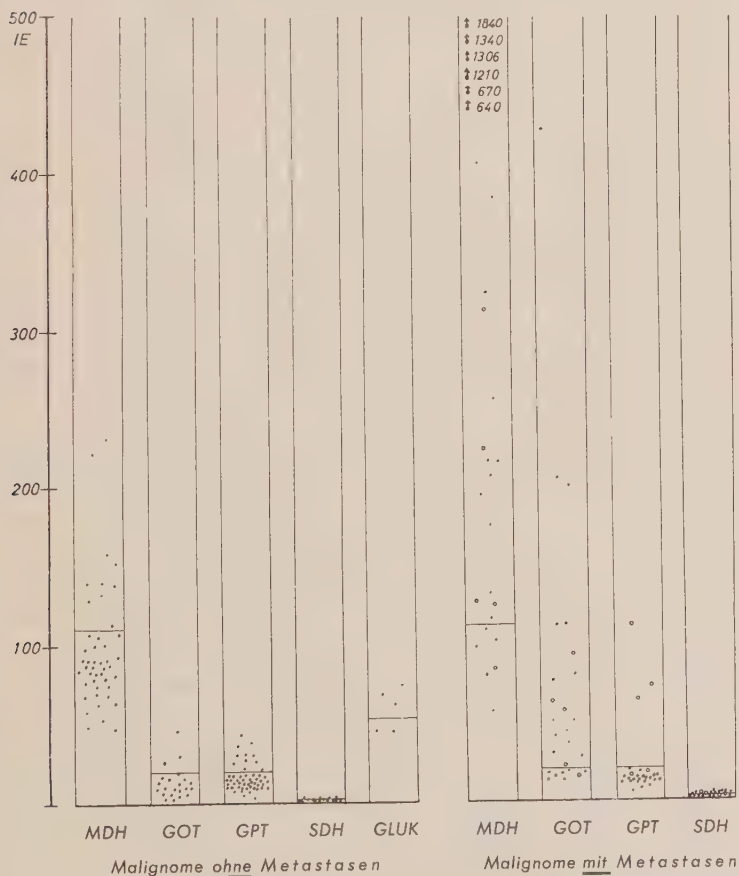


Abb. 9. Serumaktivitäten der Fermente LDH, GOT, GPT, SDH und Glucuronidase bei Patienten mit Malignomen.

Tab. 3. Serumaktivitätsbereiche der Fermente LDH, GOT, GPT und SDH bei den verschiedenen Erkrankungen.
n = Zahl der untersuchten Fälle.

	n	LDH	n	GOT	n	GPT	n	SDH
Angina pectoris	3	41—130	7	10—57	5	10—20	1	2
Herzinsuffizienz	27	50—141	27	8—23	27	10—24	16	0—4
Lungeninfarkt	2	45—123	4	10—37	4	10—52	1	0
Asthma bronchiale	2	82—130	4	10—27	4	10—33	1	2
Bronchitis	8	50—136	6	15—60	9	10—59	4	0—2
Pneumonie	1	80	6	10—34	9	8—28	6	0—2
Cholangitis	7	50—198	10	7—35	10	8—38	6	0—4
Cholezystitis	8	43—170	6	10—34	6	12—79	—	—
Polyzythämie	6	125—138	4	18—31	4	15—21	3	0—4
Polyarthrit	5	54—117	5	14—70	7	12—55	4	0—2
Lymphogranulomatose	11	40—150	9	8—25	17	6—23	5	0—2
Diabetes mellitus	15	45—120	16	11—25	27	10—22	16	0—6
Colitis ulcerosa	9	78—130	9	12—27	13	6—20	8	0—4
Ulcus ventriculi	8	72—108	8	8—24	12	12—18	7	0—2

Diskussion

Die Freisetzung der Organfermente und der Abstrom ins Serum können als morphologisches Substrat eine Organnekrose zur Voraussetzung haben. Andererseits wissen wir, daß auch schon unter hypoxämischen Zuständen Organfermente freigesetzt werden. Die Größe des Aktivitätsanstiegs ist dabei abhängig von der pro Zeiteinheit frei werdenden Enzymmenge, sowie von der Inaktivierungsgeschwindigkeit im Blut. Die Fermentelimination aus dem Organ ist um so größer, je höher der Fermentgehalt des Organs ist und je größere Anteile des betroffenen Organs erkrankt sind. Hier muß aber darauf hingewiesen werden, daß zwischen dem

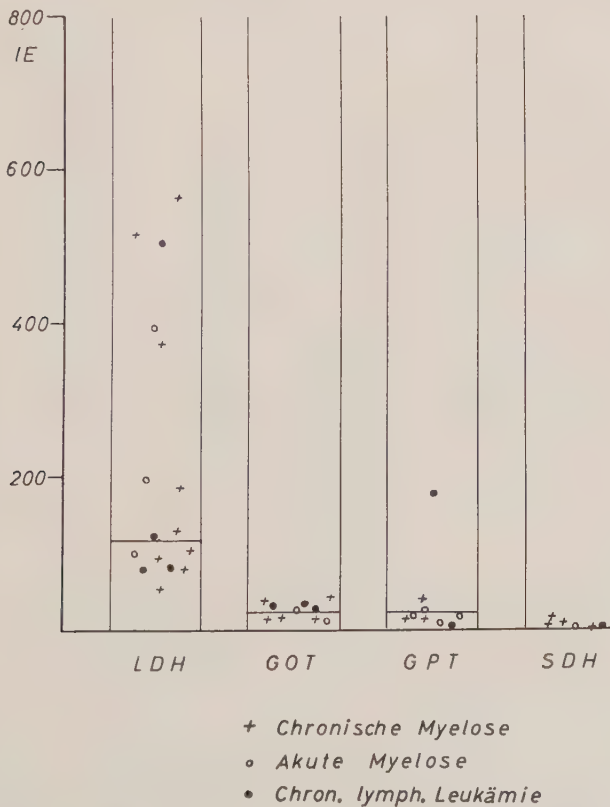


Abb. 10. Serumaktivitäten der Fermente LDH, GOT, GPT und SDH bei Patienten mit Leukämien.

Enzymmuster innerhalb des Organes und dem im Serum nicht unbedingt eine Korrelation bestehen muß. So ist zum Beispiel das Transaminaseverhältnis in der Leber zugunsten der GOT verschoben, während bei der Mehrzahl der Hepatitisfälle die GPT im Serum stärker als die GOT ansteigt (Abb. 11).

Welche Faktoren für diese Diskrepanzen verantwortlich sind, ist nicht restlos geklärt. Gedacht werden muß an die Möglichkeit einer unterschiedlich starken Fixation der Fermente in der Organzelle und an Lokalisationsunterschiede,

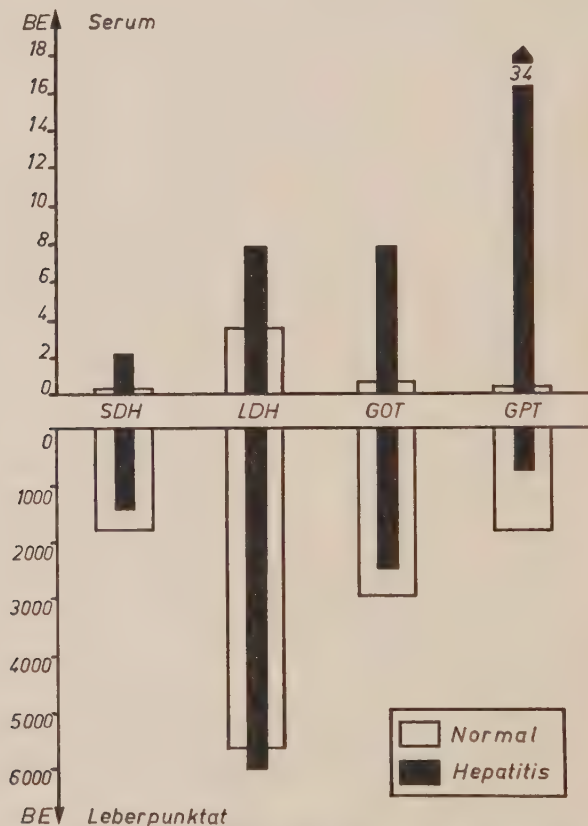


Abb. 11. Fermentaktivitäten im Serum und Leberpunktat bei Gesunden und Hepatitiskranken. Dimension: Gramm Leber-Feuchtgewicht, ml Serum. Als Einheiten wurden hier Bücher-Einheiten verwendet. (Umgezeichnet nach E. Schmidt und T. W. Schmidt aus E. Wildhirt „Fortschritte der Gastroenterologie“, München-Berlin 1960.)

an Differenzen in der Fermentneubildung, aber auch an Unterschiede in der Inaktivierung im Serum sowie der Fermentelimination. Abgesehen von Einblicken in die Pathogenese verschiedener Erkrankungen haben die Serumfermentuntersuchungen vor allem für die Diagnostik und Prognostik wesentliche Bedeutung erlangt. Die serumenzymatische Diagnose beim einzelnen Kranken stößt jedoch auf Schwierigkeiten, weil die Aktivitätsanstiege „unspezifisch“ sind, das heißt, bei verschiedenen Erkrankungen vorkommen. So ist sowohl beim Herzinfarkt als auch bei der Hepatitis eine Erhöhung der GOT zu beobachten. Die LDH ist beim Herzinfarkt, bei Malignomen und bei der Hepatitis erhöht. Es wurde daher von verschiedenen Seiten der Versuch unternommen, diese Schwierigkeiten durch gleichzeitige Bestimmung mehrerer Fermente zu überwinden (Transaminase-quotient GPT/GOT von De Ritis). Zum anderen versuchte man organspezifische Enzyme zu finden.

Bisher fehlte es jedoch an Zusammenstellungen, die anhand eines genügend großen Untersuchungsmaterials genaue Zahlenangaben für die diagnostische Wertigkeit der verschiedenen Serumfermentaktivitätsbereiche unter Berücksichtigung der gegenseitigen Zuordnung mehrerer Fermente bringen.

Aktivitätserhöhungen der in nahezu allen Organen vorkommenden LDH bis zu 150 IE lassen sich in der Diagnostik nicht verwenden. Aus Tabelle 3 geht hervor, daß die verschiedensten Erkrankungen Erhöhungen innerhalb dieses Bereiches zeigen. Aktivitäten von 150 bis 1080 IE können nach unseren Untersuchungen nur durch Herzinfarkte, Malignome oder eine Hepatitis verursacht worden sein.

LDH-Aktivitäten über 1000 IE fanden wir nur bei Malignomen. GPT-Aktivitäten bis 80 IE sind als Einzelwert für die Diagnostik bedeutungslos. Während Serumaktivitäten bis 110 IE auch noch bei Patienten mit Malignomen, bis zu 205 IE beim Herzinfarkt beobachtet werden konnten, sprechen Aktivitäten über 350 IE für eine akute Hepatitis. Relativ geringe diagnostische Rückschlüsse lassen sich aus dem Bereich der GOT ziehen. Aktivitäten über 60 IE scheinen innere Erkrankungen außer Herzinfarkt, akuter Hepatitis und Malignomen auszuschließen. Für eine akute Hepatitis sprechen SDH-Aktivitäten über 20 IE sowie Glucuronidase-Aktivitäten über 90 IE (Abb. 12, Tab. 4).

Tab. 4. Zusammenstellung der differentialdiagnostischen Möglichkeiten, die sich aus den charakteristischen Serumaktivitätsbereichen von GPT, GOT, SDH und Glucuronidase, aus der Korrelation von LDH, GPT und GOT sowie aus der elektrophoretischen Differenzierung der LDH ergeben.

Charakteristisches serumenzymatisches Bild	Aktivitätsbereiche				Glucuron- idase	Serumenzym- korrelation	Elektrophoretische Differenzierung der LDH 65 a
für akute Hepatitis gegen	>350	>300	>80	—	> 90	GPT>LDH GOT>LDH	Maximum in der γ- und β-Globulinfraktion —
für chron. Hepatitis gegen	< 22	—	—	>1000	—	—	—
für Verschlußikterus gegen	—	—	—	—	—	—	Maximum in der γ- und β-Globulinfraktion
für Leberzirrhose gegen	>350	>300	>80	> 300	>100	—	—
für Herzinfarkt gegen	—	—	—	—	—	—	—
für Malignom gegen	>300	>200	>30	> 250	—	—	—
für Herzinfarkt gegen	—	—	—	—	—	—	—
für akute Hepatitis gegen	>200	>200	>20	—	> 90	—	—
für chron. Hepatitis gegen	—	—	—	>1000	—	LDH>GOT u. GPT GPT>LDH GOT>LDH	Maximum in der α ₁ -Globulin und Albuminfraktion
für Verschlußikterus gegen	—	—	—	—	—	LDH>GOT>GPT	Maximum in der α ₁ -Globulin und Albuminfraktion
für Leberzirrhose gegen	>350	—	>20	—	—	GPT>GOT	—

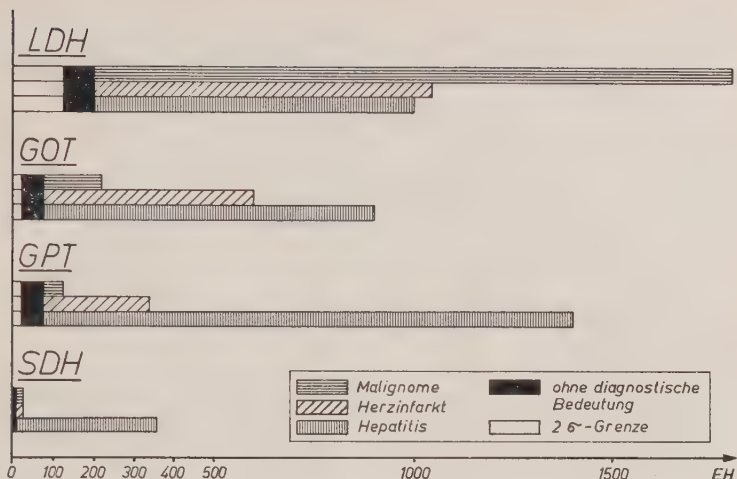


Abb. 12. Krankheitsspezifische Bereiche der Fermente LDH, GOT, GPT und SDH.

Da derartige Festlegungen auf empirischen Zahlenangaben beruhen, ist es selbstverständlich, daß erst die Zusammenstellung eines noch größeren Materials endgültige Grenzwerte aufzustellen gestattet. Die Möglichkeiten, aus den Aktivitätsbereichen diagnostische Rückschlüsse zu ziehen, sind insofern begrenzt, als nur die innerhalb des krankheitsspezifischen Bereiches liegenden Fälle erfaßt werden können. Bessere Voraussetzungen ergeben sich aus der gleichzeitigen Bestimmung mehrerer Fermente. Auf die Möglichkeiten, durch Aufstellen sogenannter Konstellationstypen die verschiedenen Lebererkrankungen gegeneinander abzugrenzen, haben wir im Abschnitt „Differentialdiagnose der verschiedenen Ikterusformen“ bereits hingewiesen. Wie aus Tabelle 4 hervorgeht, sind bei der akuten Hepatitis die Transaminasen GPT und GOT höher als die LDH; Voraussetzung dabei ist jedoch, daß eine Transaminasenaktivität von 110 IE überschritten wird. Der Quotient GPT/GOT war bei der akuten Hepatitis in 74% der Fälle über 1. Im Gegensatz zur akuten Hepatitis ist beim Herzinfarkt die Serumaktivität der LDH immer höher als die der Transaminasen. Die GOT-Aktivität übersteigt hier in jedem Fall die Aktivität der GPT. Die Fermentkonstellation bei Malignomen ist nicht charakteristisch. Eine sehr große

Tab. 5. Charakteristisches Verhältnis der Serumaktivitäten von LDH, GPT und GOT bei Patienten mit Herzinfarkt, akuter Hepatitis und Malignomen sowie bei klinisch Gesunden.

	LDH/GOT	LDH/GPT	GOT/GPT
Herzinfarkt	LDH > GOT	LDH > GPT	GOT > GPT
akute Hepatitis	GOT > LDH	GPT > LDH	GPT > GOT (74 ⁰ / ₀)
Malignome	LDH > GOT	LDH > GPT	GPT ≥ GOT (50 ⁰ / ₀)
klinisch Gesunde	LDH > GOT	LDH > GPT	GPT ≥ GOT (50 ⁰ / ₀)

Differenz der LDH gegenüber der GOT weist auf ein Malignom hin. (Tab. 5.)

Bewußt wurde bei dem Versuch der Abgrenzung der diagnostischen Aussagemöglichkeit durch Aufstellen von krankheitsspezifischen Aktivitätsbereichen sowie durch Zuordnung verschiedener Fermente zueinander, das klinische Bild der Erkrankung in den diagnostischen und differentialdiagnostischen Erörterungen unbeachtet gelassen. Es galt, die Bedeutung der labormäßig ermittelten Fermentaktivitäten an sich abzugrenzen. Die praktische klinische Diagnose am Krankenbett wird selbstverständlich einen großen Teil der durch die Fermentdiagnostik nicht zu klärenden Fälle, unter Beachtung der üblichen klinischen Symptomatologie, unschwer zu deuten erlauben. So ist am Krankenbett die Diagnose zwischen Herzinfarkt und Hepatitis keine echte Differentialdiagnose. Die Fermentuntersuchungen werden sinnvoll immer nur als Teilstück in der eigentlichen klinischen Diagnose ihre Stellung haben.

Es bleibt weiterhin zu berücksichtigen, daß die diagnostische Differenzierung, wie sie hier versucht worden ist, für diejenigen Fälle des Vorliegens einer Erkrankung gilt. In der Praxis muß damit gerechnet werden, daß zwei oder mehrere mit starken Serumfermentanstiegen einhergehende Erkrankungen vorliegen können. So kann zum Beispiel ein Herzinfarkt während einer Hepatitis auftreten, oder ein Patient mit Tumormetastasen an Hepatitis erkranken. Die strenge Gültigkeit der herausgearbeiteten Aktivitätsbereiche und Serumfermentmuster ist in solchen Fällen nur bedingt zu verwerten. In diesen Fällen kann die Organdifferenzierung des Fermentes zum Beispiel auf elektrophoretischem Wege vielleicht weiterhelfen; jedoch ist auch gerade hier der sinn-

volle Einbau des erhaltenen Befundes in das klinische Bild zur Vermeidung von Fehlschlüssen erforderlich.

Zusammenfassung

An Hand von über 1500 Simultanbestimmungen der Aktivitäten der Fermente LDH, GPT, GOT und Glucuronidase im menschlichen Serum bei verschiedenen Erkrankungen wurde der Versuch unternommen, den klinischen Aussagewert der Aktivitätsanstiege der Serumfermente abzugrenzen. Die Normalbereiche für jedes Ferment wurden bei gesunden Personen mit dem jeweiligen Streubereich festgelegt. Die Aktivitätsbereiche, aufgegliedert nach den jeweiligen Erkrankungen, werden mitgeteilt und der Begriff des krankheitsspezifischen Aktivitätsbereiches erörtert. Stellung genommen wird zur Frage der diagnostischen Verwertung der Zuordnung verschiedener Fermente zueinander (Fermentmuster), die sich sowohl für Lebererkrankungen, Herzinfarkt und Malignome als bedeutsam erwies. Die Aussagekraft der Serumfermentaktivitäten für die Differentialdiagnose des Ikterus wird erörtert.

Schrifttum

- (1) Abderhalden, R.: Klinische Enzymologie (Stuttgart 1958).
- (2) Agress, C. M., H. I. Jacobs, H. F. Glassner, M. A. Lederer, W. G. Clark, F. Wroblewski, A. Karmen, J. S. La Due: *Circulation* 11 (1955), 711.
- (3) Agress, C. M., A. A. Kattus, J. S. La Due: *Amer. J. Med.* 19 (1955), 298.
- (4) Albaum, H. G., L. J. Milch: *Amer. J. Physiol.* 190 (1957), 533.
- (5) Amelung, D., H. D. Horn: *Dtsch. med. Wschr.* 81 (1956), 1701.
- (6) Amelung, D., H. D. Horn, E. Schröder: *Klin. Wschr.* 36 (1958), 963.
- (7) Ammon, R., W. Dirscherl: *Fermente, Hormone, Vitamine*; 3. Aufl. Bd. 1 (Stuttgart 1959).
- (8) Aquilina, J. T., W. E. Farnsworth: *Amer. Heart J.* 59 (1960), 166.
- (9) Bang, N. U., K. Iversen, T. Jagt, G. Tobiassen: *Acta med. scand.* 164 (1959), 358.
- (10) Barr, J. H., B. L. Stolzer, C. H. Eisenbein, J. E. Kurtz, H. M. Margolis: *Arthr. and Rheum.* 1 (1958), 147.
- (11) Bruns, F., W. Puls: *Klin. Wschr.* 32 (1954), 656.
- (12) Bruns, F.: *Biochem. Z.* 325 (1954), 156.
- (13) Bruns, F., J. Neuhaus: *Biochem. Z.* 326 (1955), 242.
- (14) Bierman, H. R., B. Hill, E. Enwry, L. Reinhardt, A. Samuels: *Proc. Amer. Ass. Cancer Res.* 5 (1955), 2.
- (15) Björnesjö, K. B., I. Werner, L. Odin: *Scand. J. clin. Lab. Invest.* 11 (1959), 238.
- (16) Chinski, M., G. L. Shagranoff, S. Sherry: *J. Lab. clin. Med.* 47 (1956), 108.
- (17) Fishman, J., W. Springer, R. Brunetti: *J. biol. Chem.* 173 (1948), 449.
- (18) Freeman, I., D. A. Jackson, Ch. S. Collier: *Amer. J. med. Sci.* 237 (1959), 768.
- (19) Friend, C., F. Wroblewski, J. S. La Due: *J. exp. Med.* 102 (1955), 699.
- (20) Forster, G., E. Jenny: *Helv. med. Acta* 26 (1959), 673.
- (21) Gerlach, U.: *Klin. Wschr.* 35 (1957), 1144.
- (22) Gerlach, U.: *Therapie d. Mon.* 10 (1960), 211.
- (23) Gerlach, U.: *Klin. Wschr.* 37 (1959), 93.
- (24) Glassner, H. F., C. M. Agress, H. I. Jacobs, M. Lederer, F. Wroblewski, J. S. La Due: *Amer. J. Physiol.* 179 (1954), 639.
- (25) Goldstein, F., H. L. Israel, D. Seligson: *New Engl. J. Med.* 254 (1956), 746.
- (26) Hess, B.: *Verh. dtsch. Ges. inn. Med.* 63 (1957), 541.
- (27) Horn, H. D., D. Langrehr: *Z. Geburtsh. Gynäk.* 150 (1958), 311.
- (28) Karmen, A., F. Wroblewski, J. S. La Due: *J. clin. Invest.* 34 (1955), 126.
- (29) La Due, J. S., F. Wroblewski, A. Karmen: *Science* 120 (1954), 497.
- (30) Lieberman, J., I. I. Lasky, S. I. Dulkan, O. E. Lobstein: *Ann. intern. Med.* 46 (1957), 485.

- (31) Molander, D. W.: Clin. Res. Proc. 4 (1956), 63.
- (32) Moore, A. E., F. Wroblewski: Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) 98 (1958), 782.
- (33) Nikkilä, E. A., E. Pitkänen: Acta endocr. (Kbh.) 31 (1959), 573.
- (34) Normann, P., A. C. Teger-Nilsson, B. Westin: Nord. Med. 63 (1960), 259.
- (35) Patrick, S. J., J. A. Tulloch: Lancet 1959/II, 757.
- (36) Pineda, E. P., J. Goldbarg, A. M. Rutenburg, B. M. Banks: Gastroenterology 36 (1959), 202.
- (37) Rehn, J., E. Köhnlein, S. Graner, A. Zeller: Med. Welt 7 (1960), 347.
- (38) Reitman, S., S. Frankel: Amer. J. clin. Path. 28 (1957), 56.
- (39) De Ritis, F., M. Coltorti, G. Giusti: Science 124 (1956), 32.
- (40) De Ritis, F., M. Coltorti, G. Giusti: Minerva Med. 46 (1955), 1207.
- (41) De Ritis, F., M. Coltorti, G. Giusti: Minerva med. (Torino) 47 (1956), 167.
- (42) De Ritis, F., M. Coltorti, G. Giusti: J. infect. Dis. 101 (1957), 219.
- (43) Richterich, R.: Enzymopathologie (Berlin-Göttingen-Heidelberg 1958).
- (44) Ritter, J. A., D. Seligson: Amer. J. med. Sci. 233 (1957), 559.
- (45) Rodney, M. B.: Proc. N. Y. State Ass. Publ. Health 37 (1957), 29.
- (46) Rosalki, S. B., T. G. Jones, A. F. Verney: Brit. Med. J. i: 929, (1960).
- (47) Rowell, N. R., A. J. Smith: Brit. med. J. 1959/II, 459.
- (48) Rueggsegger, P., I. Nydick, A. Freeman, J. S. La Due: Circulat. Res. 7 (1959), 4.
- (49) Sacks, H. J., G. F. Lanchantin: Amer. J. clin. Path. 33 (1960), 97.
- (50) Schmidt, E., F. W. Schmidt, E. Wildhirt: Klin. Wschr. 35 (1957), 843.
- (51) Schmidt, E., F. W. Schmidt, E. Wildhirt: Klin. Wschr. 36 (1958), 280.
- (52) Schmidt, E., F. W. Schmidt, E. Wildhirt: Klin. Wschr. 37 (1959), 1229.
- (53) Schön, H.: Arch. Kinderheilk. 160 (1959), 1.
- (54) Schön, H., B. Englisch, H. Wüst: Dtsch. med. Wschr. 85 (1960), 265.
- (55) Schön, H., H. Wüst: Klin. Wschr. 38 (1960), 497.
- (56) Schön, H., H. Wüst: Dtsch. med. Wschr. 86 (1961), 281.
- (57) Schön, H., I. Lippach: Ärztl. Lab. 4 (1958), 253.
- (58) Schön, H., H. Leipold: in Vorbereitung.
- (59) Shabetal, R., A. Iglauer, D. M. Anderson: Brit. med. J. 1957/I, 555.
- (60) Simmer, H.: Dtsch. med. Wschr. 81 (1956), 2108.
- (61) Strnadjord, P. E., E. Thomas, P. White: J. clin. Invest. 38 (1959), 2111.
- (62) Synders, D. D., Ch. N. Barnard, R. L. Varco, C. W. Lillehei: Surgery 44 (1958), 1083.
- (63) Wachtler, S. F., R. A. Donato: Dtsch. Arch. klin. Med. 204 (1957), 334.
- (64) Wroblewski, F., J. S. La Due: J. Amer. med. Ass. 160 (1956), 1130.
- (65) Wüst, H.: Arch. klin. exp. Derm. 203 (1956), 15.
- (65 a) Wüst, H., G. Berg, H. Schön: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 1960, 216.
- (66) Wüst, H., H. Schön: Klin. Wschr. 86 (1961), 280.
- (67) Wüst, H., D. Langrehr, H. D. Horn: Derm. Wschr. 137 (1958), 288.
- (68) Zimmermann, H. J., M. West, P. H. Heller: Arch. intern. Med. 102 (1958), 115.
- (69) Zimmermann, H. J., H. G. Weinstein: J. Lab. clin. Med. 48 (1956), 607.

(Anshr.: Dozent Dr. H. Schön; Dr. H. Wüst; H. Leipold, Medizinische Universitäts-Klinik, Erlangen, Krankenhausstr. 12)

Lebenslauf:

Am 21. 2. 1937 wurde ich als Sohn des Studienrates Hermann Leipold und dessen Ehefrau Gertrud, geb. Steger in Passau geboren.

Nach vierjährigem Besuch der Volksschule Eggendobl, Gemeinde Hacklberg, trat ich am 2. 9. 1947 in die Oberrealschule Passau ein. An dieser Schule legte ich im Juni 1956 die Reifeprüfung ab. Anschließend studierte ich an der Universität München 5 Semester Zahnheilkunde und legte dort am 16. 3. 1959 die zahnärztliche Vorprüfung ab. Nachdem ich an der Universität Erlangen 5 weitere Semester Zahnheilkunde studiert hatte, bestand ich vor dem Ausschuß für die zahnärztliche Prüfung der Universität Erlangen am 30. 1. 1962 die zahnärztliche Prüfung.

Erlangen, 2. 2. 1962

Heribert Leipold

